

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 61-010584

(43)Date of publication of application : 18.01.1986

---

(51)Int.CI.

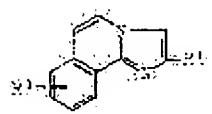
C07D471/04

A61K 31/47

---

(21)Application number : 60-132634

(71)Applicant : FUJISAWA PHARMACEUT CO LTD



(22)Date of filing : 18.06.1985

(72)Inventor :

UEDA  
SHIOKAWA  
KATO  
KONISHI  
AKAHA ATSUSHI

IKUO  
YOICHI  
MASAYUKI  
NOBUKIYO

---

(30)Priority

Priority number : 84 8415540 Priority date : 18.06.1984 Priority country : GB

---

## (54) IMIDAZOISOQUINOLINE COMPOUND AND PREPARATION THEREOF

(57)Abstract:

NEW MATERIAL: A compound expressed by formula I [R1 is lower alkyl; R3 is H, halogen or aralkoxy; R is lower alkanoyl, nitroso, amino, carboxy, protected carboxy, carbamoyl, hydroxycarbamoyl, haloformyl, aminomethyleneamino or group expressed by the formula A-R2 (A is lower alkylene; R2 is dialkylamino, cyano, etc.)] and a salt thereof.  
EXAMPLE: 7-Chloro-3-cyanomethyl-2-methylimidazo[2,1-a]isoquinoline.

USE: An antiulcer agent.

PREPARATION: For example, a compound expressed by formula II is reacted with a compound expressed by the formula H-Ra2 (Ra2 is dialkylamino or N-containing heterocyclic ring), e.g. dimethylamine, and formaldehyde usually in a solvent in the presence of an acid.

---

**LEGAL STATUS**

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

## ⑪ 公開特許公報 (A) 昭61-10584

⑫ Int.Cl.<sup>1</sup>C 07 D 471/04  
A 61 K 31/47

識別記号

105  
ACL

府内整理番号

6664-4C  
6664-4C

⑬ 公開 昭和61年(1986)1月18日

審査請求 未請求 発明の数 5 (全27頁)

⑭ 発明の名称 イミダゾイソキノリン化合物およびその製造方法

⑮ 特 願 昭60-132634

⑯ 出 願 昭60(1985)6月18日

優先権主張 ⑰ 1984年6月18日 ⑱ イギリス(GB)⑲ 8415540

⑳ 発 明 者 植 田 育 男 豊中市上野東2-11-95

㉑ 発 明 者 塩 川 洋 一 茨木市穂積台9-814

㉒ 発 明 者 加 藤 真 行 箕面市箕面3-11-30

㉓ 発 明 者 小 西 信 清 長岡京市栗生田内22-7

㉔ 発 明 者 赤 羽 厚 池田市緑丘2-2-10

㉕ 出 願 人 藤沢薬品工業株式会社 大阪市東区道修町4丁目3番地

㉖ 代 理 人 弁理士 青 木 高

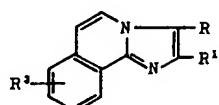
## 明細書

## 1. 発明の名称

イミダゾイソキノリン化合物およびその製造方法

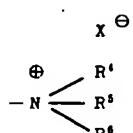
## 2. 特許請求の範囲

## 1. 式：



(式中、R<sup>1</sup>は低級アルキル；R<sup>2</sup>は水素、ハロゲンまたはアル(低級)アルコキシ；およびR<sup>3</sup>は低級アルカノイル、ニトロソ、アミノ、カルボキシ、保護されたカルボキシ、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、ヒドロキシ、低級アルカノイルオキシ、2個のオキソ基を有する複素環アミノ(低級)アルキルチオ、水素または式：

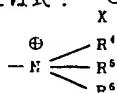
キシ、適当な置換基を有していてもよいR-含有複素環基、低級アルキニルオキシ、低級アルケニルオキシ、低級アルキルチオ、アミノ(低級)アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシ、保護されたカルボキシ、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、ヒドロキシ、低級アルカノイルオキシ、2個のオキソ基を有する複素環アミノ(低級)アルキルチオ、水素または式：



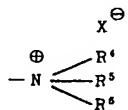
(式中、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>はそれぞれ低級アルキル；Xは酸残基を意味する)で示される基を意味する]で示される基を意味する]で示される化合物またはその塩。

2. R<sup>3</sup>が水素、ハロゲンまたはフェニル(低級)アルコキシ；Rが低級アルカノイル、ニトロソ、アミノ、カルボキシ、エステル化されたカルボキ

シ、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、ハロホルミル、シアノアミノメチレンアミノ、低級アルキルアミノメチレンアミノ、シアノイミノメチルアミノ、低級アルキルイミノメチルアミノ、または式： $-A-R^2$  [式中、Aは低級アルキレン；R<sup>2</sup>はジ(低級)アルキルアミノ、シアノ、低級アルコキシ、ヒドロキシ(低級)アルキルを有する1～4個の窒素原子を含有する飽和3～8員複素單環基、低級アルキルを有していてもよい1～4個の窒素原子を含有する不飽和3～8員複素單環基、低級アルキニルオキシ、低級アルケニルオキシ、低級アルキルチオ、アミノ(低級)アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシ、エステル化されたカルボキシ、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、ヒドロキシ、低級アルカノイルオキシ、2個のオキソ基を有するベンズイソチアゾリルアミノ(低級)アルキルチオ、水素または式：



キシカルバモイル、ヒドロキシ、低級アルカノイルオキシ、(1,1-ジオキソ-1,2-ベンズイソチアゾリル)アミノ(低級)アルキルチオ、水素または式：



(式中、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>はそれぞれ低級アルキル；Xは低級アルキル硫酸の残基またはハロゲンを意味する)で示される基を意味する]で示される基である特許請求の範囲第2項に記載の化合物。

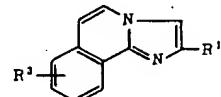
4. R<sup>1</sup>がハロゲン；Rが式： $-A-R^2$  [式中、Aは低級アルキレン；R<sup>2</sup>はシアノを意味する]で示される基である特許請求の範囲第3項に記載の化合物。

5. 7-クロロー-3-シアノメチル-2-メチルイミダゾ[2,1-*α*]インキノリンである特許請求の範囲第4項に記載の化合物。

6. (1)式：

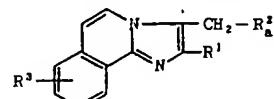
(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれ低級アルキル；Xは酸残基を意味する)で示される基を意味する]で示される基である特許請求の範囲第1項に記載の化合物。

3. Rが低級アルカノイル、ニトロソ、アミノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、ハロホルミル、シアノアミノメチレンアミノ、低級アルキルアミノメチレンアミノ、シアノイミノメチルアミノ、低級アルキルイミノメチルアミノ、または式： $-A-R^2$  [式中、Aは低級アルキレン；R<sup>2</sup>はジ(低級)アルキルアミノ、シアノ、低級アルコキシ、ヒドロキシ(低級)アルキルを有するビペラジニル、テトラゾリル、イミダゾリル、低級アルキルを有するイミダゾリル、低級アルキニルオキシ、低級アルケニルオキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、ヒドロ



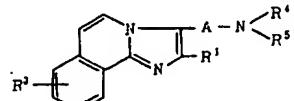
(式中、R<sup>1</sup>は低級アルキル；R<sup>2</sup>は水素、ハロゲンまたはアル(低級)アルコキシを意味する)で示される化合物またはその塩と、式： $H-R_a^2$  [式中、R<sub>a</sub><sup>2</sup>はジ(低級)アルキルアミノまたは適當な置換基を有していてもよいH-含有複素環基を意味する]で示される化合物またはその塩および式：

$\begin{array}{c} O \\ || \\ H-C-H \end{array}$ で示される化合物を反応させて、式：



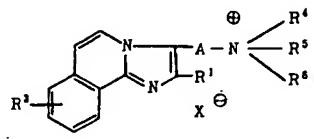
(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sub>a</sub><sup>2</sup>はそれぞれ前記に同じ)で示される化合物またはその塩を得るか、または、

(2)式：



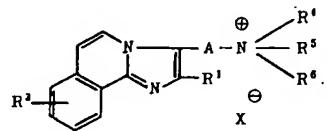
特開昭61- 10584 (3)

[式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれ前記に同じ；R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はそれぞれ低級アルキル；Aは低級アルケンを意味する]で示される化合物またはその塩と、式：R<sup>6</sup>-X [式中、R<sup>6</sup>は低級アルキル；Xは酸残基を意味する]で示される化合物を反応させて、式：



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、AおよびXはそれぞれ前記に同じ]で示される化合物を得るか、または、

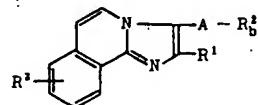
(3)式：



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、AおよびXはそれぞれ前記に同じ]で示される化合物と式：H-R<sup>b</sup>

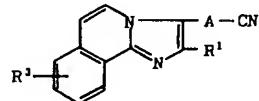
[式中、R<sup>b</sup>はシアノ、低級アルコキシ、ジ(低

級)アルキルアミノ、適当な置換基を有していてもよいN-含有複素環基、低級アルキニルオキシ、低級アルケニルオキシ、低級アルキルチオ、アミノ(低級)アルキルチオ、または2個のオキソ基を有する複素環アミノ(低級)アルキルチオを意味する]で示される化合物またはその塩を反応させて、式：



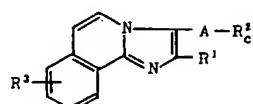
[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>b</sup>およびAはそれぞれ前記に同じ]で示される化合物またはその塩を得るか、または、

(4)式：



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>およびAはそれぞれ前記に同じ]で示される化合物またはその塩とアジド化合物を

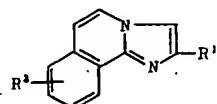
反応させて、式：



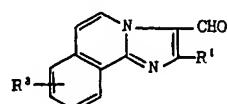
[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>およびAはそれぞれ前記に同じ；R<sup>c</sup>はテトラゾール-5-イルを意味する]で示される化合物またはその塩を得るか、

または、

(5)式：



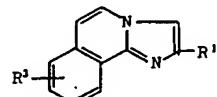
[式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれ前記に同じ]で示される化合物またはその塩をホルミル化反応に付して、式：



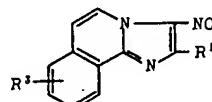
[式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれ前記に同じ]で示される化合物またはその塩を得るか、

または、

(6)式：



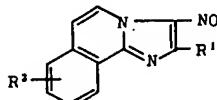
[式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれ前記に同じ]で示される化合物またはその塩をニトロソ化反応に付して、式：



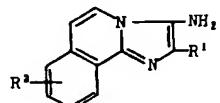
[式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれ前記に同じ]で示される化合物またはその塩を得るか、

または、

(7)式：

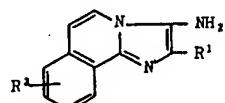


[式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ前記に同じ]で示される化合物またはその塩を還元反応に付して、式：

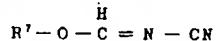


[式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ前記に同じ]で示される化合物またはその塩を得るか、または、

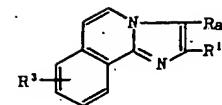
(8)式：



[式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ前記に同じ]で示される化合物またはその塩と式：



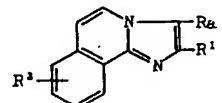
[式中、R'は低級アルキルを意味する]で示される化合物を反応させて、式：



[式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ前記に同じ；Raはシアノアミノメチレンアミノまたはシアノイミノメチルアミノを意味する]で示される化合物またはその塩を得るか、

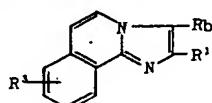
または、

(9)式：



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびRaはそれぞれ前記に同じ]で示される化合物またはその塩と式：R' - NH<sub>2</sub>

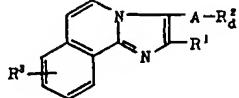
[式中、R'は低級アルキルを意味する]で示される化合物またはその塩を反応させて、式：



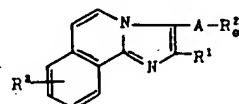
[式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ前記に同じ；Rbは低級アルキルアミノメチレンアミノまたは低級アルキルイミノメチルアミノを意味する]で示される化合物またはその塩を得るか、

または、

(10)式：



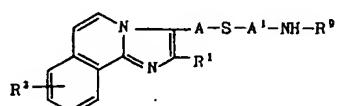
[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびAはそれぞれ前記に同じ；Rdは低級アルキルチオを意味する]で示される化合物またはその塩を酸化反応に付して、式：



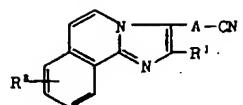
[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびAはそれぞれ前記に同じ；Reは低級アルキルスルフィニルまたは低級アルキルスルホニルを意味する]で示される化合物またはその塩を得るか、

または、

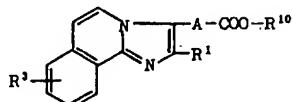
(11)式：



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、AおよびA'はそれぞれ前記

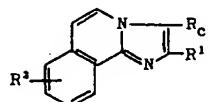


[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>およびAはそれぞれ前記に同じ]で示される化合物またはその塩と式：R<sup>D</sup>-OH [式中、R<sup>D</sup>は低級アルキルを意味する]で示される化合物を反応させ、次いで得られた化合物を加水分解して、式：

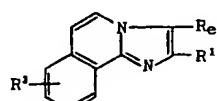


[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>D</sup>およびAはそれぞれ前記に同じ]で示される化合物またはその塩を得るか、または、

⑬式：



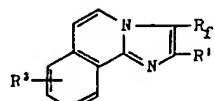
る反応性誘導体またはその塩と式：H<sub>2</sub>N-R<sup>H</sup> [式中、R<sup>H</sup>は水素またはヒドロキシを意味する]で示される化合物またはそのアミノ基における反応性誘導体またはその塩を反応させて、式：



[式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれ前記に同じ；R<sub>e</sub>はカルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、カルバモイル（低級）アルキルまたはヒドロキシカルバモイル（低級）アルキルを意味する]で示される化合物またはその塩を得るか、

または、

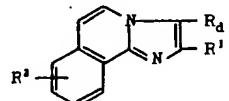
⑭式：



[式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれ前記に同じ；R<sub>f</sub>はカルボキシまたはエステル化されたカルボキシ

特開昭61-10584(5)

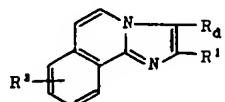
[式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれ前記に同じ；R<sub>c</sub>は保護されたカルボキシまたは保護されたカルボキシ（低級）アルキルを意味する]で示される化合物またはその塩をカルボキシ保護基の脱離反応に付して、式：



[式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれ前記に同じ；R<sub>d</sub>はカルボキシまたはカルボキシ（低級）アルキルを意味する]で示される化合物またはその塩を得るか、

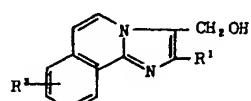
または、

⑮式：



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sub>d</sub>はそれぞれ前記に同じ]で示される化合物またはそのカルボキシ基における

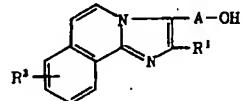
を意味する]で示される化合物またはその塩を還元反応に付して、式：



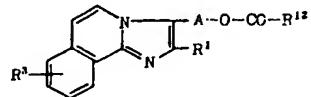
[式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれ前記に同じ]で示される化合物またはその塩を得るか、

または、

⑯式：

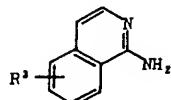


[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>およびAはそれぞれ前記に同じ]で示される化合物またはその塩と式：R<sup>D</sup>-COOH [式中、R<sup>D</sup>は低級アルキルを意味する]で示される化合物またはそのカルボキシ基における反応性誘導体またはその塩を反応させて、式：

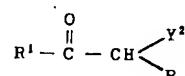


(式中、 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{12}$  および A はそれぞれ前記に同じ) で示される化合物またはその塩を得るか、またかけ。

四式：

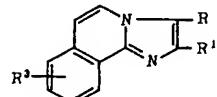


[式中、R<sup>3</sup>は前記に同じ]で示される化合物またはその類と式:



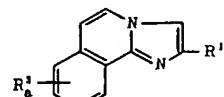
[式中、R<sup>1</sup>は前記に同じ；R<sup>2</sup>は低級アルカノイル、ニトロソ、アミノ、カルボキシ、保護されたカルボキシ、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、ハロホルミル、シアノまたは低級アルキルで置換されていてもよいアミノノチレンアミノ、シアノまたは低級アルキルで置換されていてもよいイミノメチルアミノ、または式： $-A-R^2$  {式中、Aは前記に同じ；R<sup>2</sup>はジ(低級)アルキルアミノ、

[式中、R, R'およびR<sup>3</sup>はそれぞれ前記に同じ]で示される化合物またはその塩を得ることを特徴とする式:



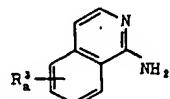
[式中、R, R'およびR<sup>3</sup>はそれぞれ前記に同じ]で示される化合物またはその他の製造方法。

7. 式・



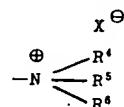
[式中、 $R^1$ は低級アルキル； $R_a^3$ はハロゲンまたはアル(低級)アルコキシを意味する]で示される化合物またはその塩。

8. 式

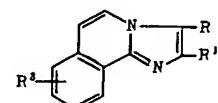


特開昭61- 10584(6)

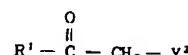
シアノ、低級アルコキシ、適當な置換基を有していてもよい。R-含有複素環基、低級アルキニルオキシ、低級アルケニルオキシ、低級アルキルチオ、アミノ(低級)アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシ、保護されたカルボキシ、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、ヒドロキシ、低級アルカノイルオキシ、2個のオキソ基を有する複素環アミノ(低級)アルキルチオ、水素まきは式。



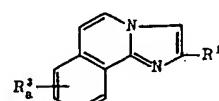
[式中、 $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ および $X$ はそれぞれ前記に同じ]で示される基を意味する}で示される基;  $Y^2$ はハロゲンを意味する]で示される化合物またはその塊を反応させて、式:



[式中、 $R_a^3$  はハロゲンまたはアル(低級)アルコキシを意味する]で示される化合物またはその塩と式:

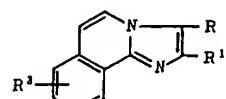


[式中、R<sup>1</sup>は低級アルキル；Y<sup>3</sup>はハロゲンを意味する]で示される化合物を反応させることを特徴とする式。



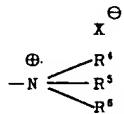
[式中、 $R^1$ および $R_a^1$ は前記に同じ] で示される化合物またはその他の製造方法

· 9 · 式



(式中、R<sup>1</sup>は低級アルキル；R<sup>2</sup>は水素、ハロゲンまたはアル(低級)アルコキシ；およびR<sup>3</sup>は低級

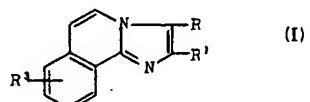
アルカノイル、ニトロソ、アミノ、カルボキシ、保護されたカルボキシ、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、ハロホルミル、シアノまたは低級アルキルで置換されていてもよいアミノメチレンアミノ、シアノまたは低級アルキルで置換されていてもよいイミノメチルアミノ、または式：  
 $A - R^2$  [式中、Aは低級アルキレン；およびR<sup>2</sup>はジ(低級)アルキルアミノ、シアノ、低級アルコキシ、適当な置換基を有していてもよいN-含有複素環基、低級アルキニルオキシ、低級アルケニルオキシ、低級アルキルチオ、アミノ(低級)アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシ、保護されたカルボキシ、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、ヒドロキシ、低級アルカノイルオキシ、2個のオキソ基を有する複素環アミノ(低級)アルキルチオ、水素または式：



## 「問題を解決するための手段」

この発明は新規イミダゾイソキノリン化合物およびその塩に関する。さらに詳しくは、この発明は抗潰瘍作用を有する新規イミダゾイソキノリン化合物およびその塩、それらの製造法およびそれらを含有する医薬組成物に関する。

この発明のイミダゾイソキノリン化合物は新規であり、次の一般式(I)



{式中、R<sup>1</sup>は低級アルキル；R<sup>3</sup>は水素、ハロゲンまたはアル(低級)アルコキシ；およびRは低級アルカノイル、ニトロソ、アミノ、カルボキシ、保護されたカルボキシ、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、ハロホルミル、シアノまたは低級アルキルで置換されていてもよいアミノメチレンアミノ、シアノまたは低級アルキルで置換されていてもよいイミノメチルアミノ、または式：-

(式中、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>はそれぞれ低級アルキル；Xは酸残基を意味する)で示される基を意味する]で示される基を意味する}で示される化合物またはその塩を有効成分とする抗潰瘍剤。

## 3. 発明の詳細な説明

## 「産業上の利用分野」

この発明の下記一般式(I)で示される化合物およびその塩は抗潰瘍作用を有し、医薬として有用である。

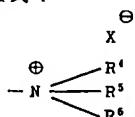
## 「従来の技術」

イミダゾ[2,1-a]イソキノリン骨格をもつ化合物は知られているが、本願の様な置換基をもつイミダゾ[2,1-a]イソキノリン化合物は知られていない。

## 「発明が解決しようとする問題点」

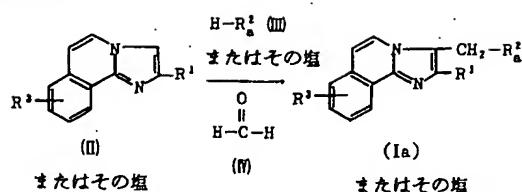
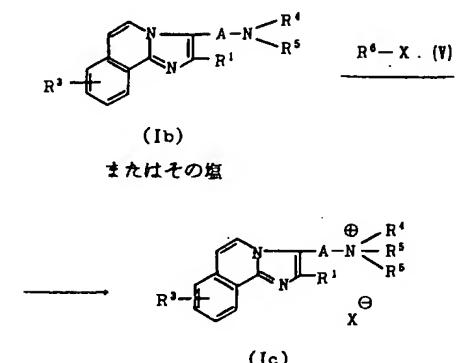
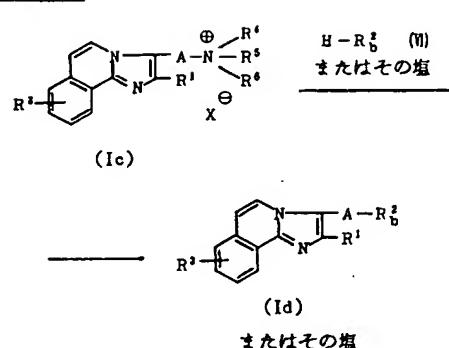
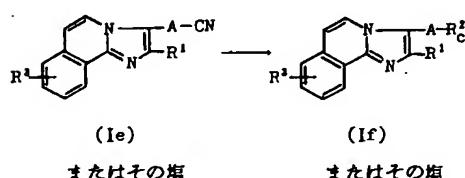
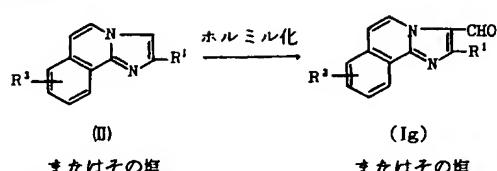
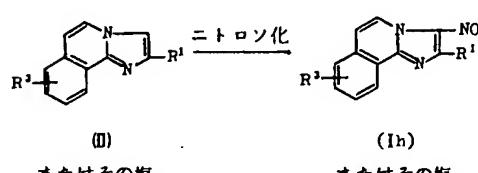
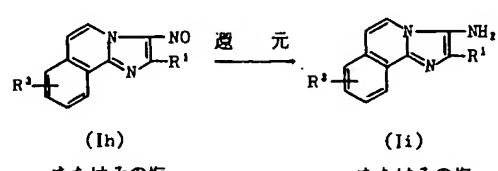
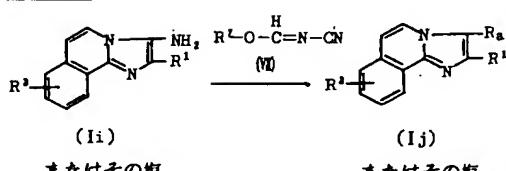
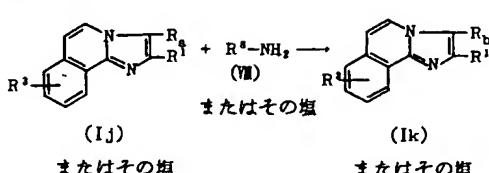
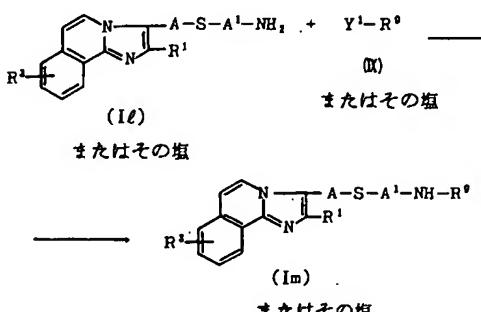
抗潰瘍作用を有し、医薬として有用な化合物は数多く知られているが、この発明はさらに優れた医薬品の開発を意図してなされたものである。

A-R<sup>2</sup> [式中、Aは低級アルキレン；およびR<sup>2</sup>はジ(低級)アルキルアミノ、シアノ、低級アルコキシ、適当な置換基を有していてもよいN-含有複素環基、低級アルキニルオキシ、低級アルケニルオキシ、低級アルキルチオ、アミノ(低級)アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシ、保護されたカルボキシ、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、ヒドロキシ、低級アルカノイルオキシ、2個のオキソ基を有する複素環アミノ(低級)アルキルチオ、水素または式：

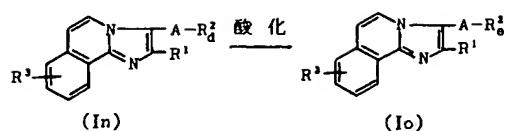


(式中、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>はそれぞれ低級アルキル；Xは酸残基を意味する)で示される基を意味する]で示される基を意味する}によって示すことができる。

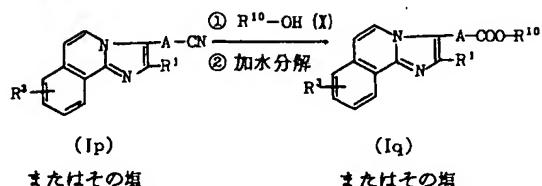
この発明によれば、目的化合物(I)およびその塩は次の製造方法により製造することができる：

製造法 1製造法 2製造法 3製造法 4製造法 5製造法 6製造法 7製造法 8製造法 9製造法 10

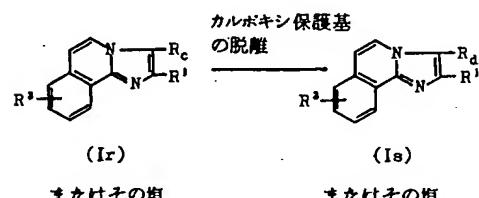
## 製造法 11



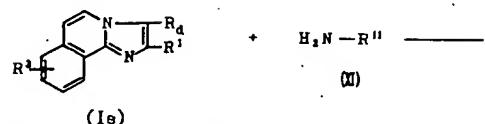
## 製造法 12



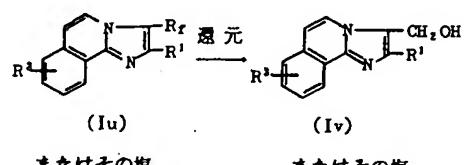
## 製造法 13



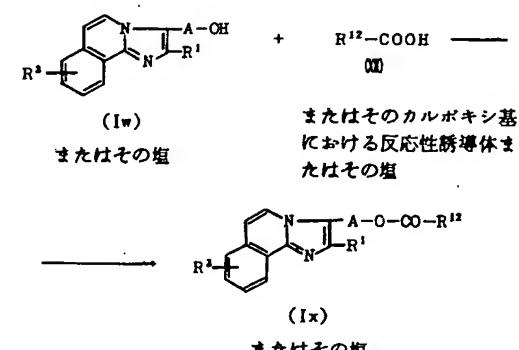
## 製造法 14



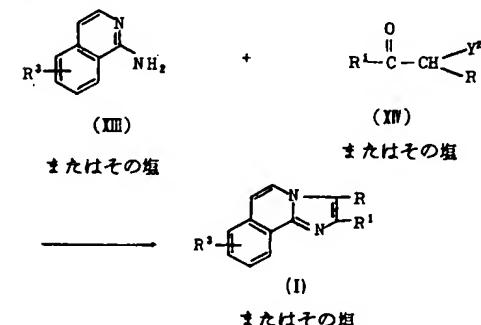
## 製造法 15



## 製造法 16



## 製造法 17



上記製造方法の式中、R, R^1, R^3, R^4, R^5, R^6,  
AおよびXはそれぞれ前記と同じ；  
R\_a^1はジ(低級)アルキルアミノまたは適當な置  
換基を有していてもよいN-含有複素環基；  
R\_b^1はシアノ、低級アルコキシ、ジ(低級)アル  
キルアミノ、適當な置換基を有していてもよ  
いN-含有複素環基、  
低級アルキニルオキシ、低級アルケニルオキ  
シ、低級アルキルチオ、アミノ(低級)アル  
キルチオ、または2個のオキソ基を有する複  
素環アミノ(低級)アルキルチオ；

R\_c^1はテトラゾール-5-イル；

R^fは低級アルキル；

R\_d^1はシアノアミノメチレンアミノまたはシアノ  
イミノメチルアミノ；

R^gは低級アルキル；

R\_h^1は低級アルキルアミノメチレンアミノまたは  
低級アルキルイミノメチルアミノ；

A^1は低級アルキレン；

R^oは2個のオキソ基を有する複素環基；

Y<sup>1</sup> はハロゲン、

$R_d^2$  は低級アルキルチオ；

$R_6^1$  は低級アルキルスルフィニルまたは低級アルキルスルホニル；

$R^{10}$  は低級アルキル：

$R_c$  は保護されたカルボキシまたは保護されたカルボキシ(低級)アルキル、

R<sub>d</sub> はカルボキシまたはカルボキシ(低級)アルキル:

R<sup>11</sup> は水素またはヒドロキシ：

$R_e$  はカルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、カルバモイル(低級)アルキルまたはヒドロキシカルバモイル(低級)アルキル；

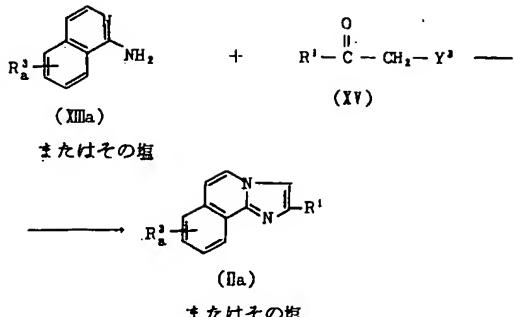
$R_f$  はカルボキシまたはエステル化されたカルボキシ；

$R^{12}$  は低級アルキル；および

$\text{Y}^2$  はハロゲンである。

数種の出発化合物(例)は新規であり、次の製造法により製造することができる：

製造法 A



[式中、 $R'$ は前記に同じ； $R_a^3$ はハロゲンまたはアル(低級)アルフキシ； $x^3$ はハロゲンである。]

目的化合物(I)の好適な塩は慣用の無毒な塩であり、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、等）およびアルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩、等）のような金属塩、アンモニウム塩、有機塩基塩（例えば、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシリルアミン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩、等）、有

機酸塩（例えば、酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ギ酸塩、トルエンスルホン酸塩、等）、無機酸塩（例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、等）、アミノ酸（例えば、アルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、等）との塩、等が挙げられる。

この明細書の以上および以下の記載において、  
この発明の範囲内に包含される種々の定義の適切  
な例および説明を以下詳細に述べる。

「低級」とは、特に指示なき限りは、炭素原子1～6個を意味する。

「シアノまたは低級アルキルで置換されていてもよいアミノメチレンアミノ」、「シアノまたは低級アルキルで置換されていてもよいイミノメチルアミノ」、「ジ(低級)アルキルアミノ」、「低級アルキルチオ」、「アミノ(低級)アルキルチオ」、「低級アルキルスルフィニル」、「低級アルキルスルホニル」、「2個のオキソ基を有する複素環アミノ(低級)アルキルチオ」、「低級

アルキルアミノメチレンアミノ」、「低級アルキルイミノメチルアミノ」、「カルボキシ(低級)アルキル」、「保護されたカルボキシ(低級)アルキル」、「カルバモイル(低級)アルキル」および「ヒドロキシカルバモイル(低級)アルキル」中の「低級アルキル部分」および「低級アルキル」の好適な例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、 $\alpha$ -ブチル、ペンチル、ヘキシリル、等が舉げられる。

好適な「ハロゲン」としては、塩素、臭素、フッ素またはヨウ素が挙げられる。

好適な「アル(低級)アルコキシ」としては、フェニル(低級)アルコキシ(例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、等)、等が挙げられる。

「低級アルカノイルオキシ」における「低級アルカノイル部分」および「低級アルカノイル」の好適な例としては、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、インプロピリル、バレリル、イソバレリル、ヘキサノイル、等が挙げられる。

「保護されたカルボキシ(低級)アルキル」における「保護されたカルボキシ部分」および「保護されたカルボキシ」の好適な例としては、エステル化されたカルボキシ、等が挙げられる。

「エステル化されたカルボキシ」における「エステル部分」の好適な例としては、低級アルキルエステル(例えば、メチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、イソブチルエステル、 $\alpha$ -ブチルエステル、ベンチルエステル、ヘキシルエステル、1-シクロプロピルエチルエステル、等)[該低級アルキルエステルは少なくとも1つの適切な置換基を有していてもよい(例えば、低級アルカノイルオキシ(低級)アルキルエステル[例えば、アセトキシメチルエステル、プロピオニルオキシメチルエステル、ブチリルオキシメチルエステル、パレリルオキシメチルエステル、ビバロイルオキシメチルエステル、ヘキサノイルオキシメチルエステル、1(または2)-アセトキシエチルエステル、1(または2または3)-アセトキ

シプロビルエステル、1(または2または3または4)-アセトキシブチルエステル、1(または2)-ブロピオニルオキシエチルエステル、1(または2または3)-ブロピオニルオキシプロピルエステル、1(または2)-ブチリルオキシエチルエステル、1(または2)-イソブチリルオキシエチルエステル、1(または2)-ビバロイルオキシエチルエステル、1(または2)-ヘキサノイルオキシエチルエステル、イソブチリルオキシメチルエステル、2-エチルブチリルオキシメチルエステル、3,3-ジメチルブチリルオキシメチルエステル、1(または2)-ベンタノイルオキシエチルエステル、等]、低級アルカンスルホニル(低級)アルキルエステル[例えば、2-メシリルエチルエステル、等]、モノ(またはジまたはトリ)-ハロ(低級)アルキルエステル[例えば、2-ヨードエチルエステル、2,2,2-トリクロロエチルエステル、等]、低級アルコキシカルボニルオキシ(低級)アルキルエステル[例えば、メトキシカルボニルオキシメチルエステル、

エトキシカルボニルオキシメチルエステル、2-メトキシカルボニルオキシエチルエステル、1-エトキシカルボニルオキシエチルエステル、1-イソブロボキシカルボニルオキシエチルエステル、等]またはフタリジリデン(低級)アルキルエステル)]；低級アルケニルエステル(例えば、ビニルエステル、アリルエステル、等)；低級アルキニルエステル(例えば、エチニルエステル、プロピニルエステル、等)；アル(低級)アルキルエステル[例えば、モノ(またはジまたはトリ)フェニル(低級)アルキルエステル、等][該アル(低級)アルキルエステルは少なくとも1つの適切な置換基を有していてもよい(例えば、ベンジルエステル、4-メトキシベンジルエステル、4-ニトロベンジルエステル、フェネチルエステル、トリチルエステル、ベンズヒドリルエステル、ビス(メトキシフェニル)メチルエステル、3,4-ジメトキシベンジルエステル、4-ヒドロキシ-3,5-ジ- $\alpha$ -ブチルベンジルエステル、等)]；少なくとも1つの適切な置換基を有していても

よいアリールエステル(例えば、フェニルエステル、4-クロロフェニルエステル、トリルエステル、 $\alpha$ -ブチルフェニルエステル、キシリルエステル、メシチルエステル、クメニルエステル、等)、等のようものが挙げられる。

好適な「ハロホルミル」としては、フルオロホルミル、クロロホルミル、ブロモホルミルおよびヨードホルミルが挙げられる。

好適な「低級アルキレン」としては、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ベンタメチレンまたはヘキサメチレンが挙げられる。

好適な「低級アルコキシ」としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソブロボキシ、ブトキシ、 $\alpha$ -ブロキシ、ベンチルオキシ、ヘキシルオキシ、等が挙げられる。

「適當な置換基を有していてもよいN-含有複素環基における「N-含有複素環部分」の好適な例としては、窒素原子を含む、飽和もしくは不飽和の、単環または多環の複素環基があり、特に望ましいN-含有複素環基としては、1～4個の窒

素原子を含有する不飽和3～8員複素單環基〔例えば、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル(例えば、4H-1,2,4-トリアゾリル、2H-1,2,3-トリアゾリル、等)、テトラゾリル(例えば、1H-テトラゾリル、2H-テトラゾリル、等)、ジヒドロトリアジニル、等〕；1～4個の窒素原子を含有する飽和3～8員複素單環基〔例えば、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ペリジノ、ペラジニル、等〕；1～5個の窒素原子を有する不飽和結合複素環基〔例えば、インドリル、イソインドリル、ベンズイミダゾリル、1H-インダゾリル、等〕のような複素環基が挙げられる。

「適当な置換基を有していてもよいN-含有複素環基」における適当な置換基としては、低級アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル、等)、ヒドロキシ(低級)アルキル(例えば、ヒドロキシメチル、1または

2-ヒドロキシエチル、1または2または3-ヒドロキシプロピル、1または2または3または4-ヒドロキシブチル、1または2または3または4または5-ヒドロキシベンチル、1または2または3または4または5または6-ヒドロキシヘキシル、等)、等が挙げられる。

好適な「低級アルキニルオキシ」としては、エチニルオキシ、プロピニルオキシ、ブチニルオキシ、ベンチニルオキシ、ヘキシニルオキシ、等が挙げられる。

好適な「低級アルケニルオキシ」としては、ビニルオキシ、プロペニルオキシ、ブテニルオキシ、ベンテニルオキシ、ヘキセニルオキシ、等が挙げられる。

「2個のオキソ基を有する複素環アミノ(低級)アルキルチオ」および「2個のオキソ基を有する複素環基」における「複素環部分」の好適な例は窒素、硫黄および酸素原子から選ばれた少なくとも1つのヘテロ原子を含有する。

飽和もしくは不飽和の單環または多環の複素環

基が挙げられ、好ましい複素環基としては、1～4個の窒素原子を含有する不飽和3～6員複素單環基〔例えば、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル(例えば、4H-1,2,4-トリアゾリル、1H-1,2,3-トリアゾリル、2H-1,2,3-トリアゾリル、等)、テトラゾリル(例えば、1H-テトラゾリル、2H-テトラゾリル、等)；1～4個の窒素原子を含有する飽和3～6員複素單環基(例えば、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ペリジノ、ペラジニル、等)；1～5個の窒素原子を含有する不飽和結合複素環基(例えば、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリ亞ゾリル、テトラゾロピリダジニル(例えば、テトラゾロ[1,5-6]ピリダジニル、等)；1～2個の酸素原子および1～3個の窒素原子を含有する不飽和3～6員複素單環基(例えば、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オ

キサジアゾリル(例えば、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、等)；1～2個の酸素原子および1～3個の窒素原子を含有する不飽和3～6員複素單環基(例えば、モルホリニル、等)；1～2個の酸素原子および1～3個の窒素原子を含有する不飽和結合複素環基(例えば、ベンズオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリル、等)；1～2個の硫黄原子および1～3個の窒素原子を含有する不飽和3～6員複素單環基(例えば、チアゾリル、チアジアゾリル(例えば、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、等)；1～2個の硫黄原子および1～3個の窒素原子を含有する飽和3～6員複素單環基(例えば、チアソリジニル、等)；1～2個の硫黄原子および1～3個の窒素原子を含有する不飽和結合複素環基(例えば、ベンゾチアゾリル、1,2-ベンズイソチアゾリル、2,1-ベンズイソチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、等)、等のような複素環基が挙げられる。

好適な「酸残基」としては、ハロゲン化水素酸の残基〔即ち、ハロゲン（例えば、塩素、臭素、フッ素またはヨウ素）〕、（低級）アルキル硫酸（例えば、メチル硫酸、エチル硫酸、等）等のような酸の残基が挙げられる。

目的化合物(I)の好ましい実施態様は以下の通りである：

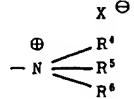
$R^1$ の好ましい実施態様は低級アルキル（さらに好ましくはメチル）；

$R^2$ は水素、ハロゲン（さらに好ましくは塩素）またはアル（低級）アルコキシ〔さらに好ましくはフェニル（低級）アルコキシ、最も好ましくはベンジルオキシ〕；および

$R$ は低級アルカノイル、ニトロソ、アミノ、カルボキシ、保護されたカルボキシ〔さらに好ましくはエステル化されたカルボキシ、最も好ましくは低級アルコキシカルボニル〕、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、ハロホルミル、シアノアミノメチレンアミノ、低級アルキルアミノメチレンアミノ、シアノイミノメチルアミノ、低級ア

ルキルイミノメチルアミノ、または式： $-A-R^2$ 〔式中、 $A$ は低級アルキレン（さらに好ましくはメチレン）であり、 $R^2$ はジ（低級）アルキルアミノ（さらに好ましくはジメチルアミノ）、シアノ、低級アルコキシ（さらに好ましくはメトキシまたはエトキシ）、低級アルキルまたはヒドロキシ（低級）アルキルを有してもよい $N$ -含有複素環基〔さらに好ましくは、ヒドロキシ（低級）アルキルを有する1～4個の窒素原子を含有する飽和3～8員複素單環基または低級アルキルを有してもよい1～4個の窒素原子を含有する不飽和3～8員複素單環基、最も好ましくはヒドロキシ（低級）アルキルを有するビペラジニル、テトラゾリル、イミダゾリルまたは低級アルキルを有するイミダゾリル〕、低級アルキニルオキシ、低級アルケニルオキシ、低級アルキルチオ、アミノ（低級）アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシ、保護されたカルボキシ〔さらに好ましくはエステル化されたカルボキシ、最も好ましくは低級アルコキ

シカルボニル〕、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、ヒドロキシ、低級アルカノイルオキシ、2個のオキソ基を有するベンズイソチアゾリルアミノ（低級）アルキルチオ〔さらに好ましくは（1,1-ジオキソ-1,2-ベンズイソチアゾリル）アミノ（低級）アルキルチオ〕、水素または式：



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ はそれぞれ低級アルキル；

$X$ は酸残基（さらに好ましくは低級アルキル硫酸の残基またはハロゲン）である]で示される

基]で示される基である。

この発明の目的化合物の製造法を以下詳細に説明する。

#### 製造法 1

化合物(Ia)またはその塩は、化合物(Ib)またはその塩と化合物(Ic)またはその塩および化合物(Id)と反

応させることにより製造することができる。

化合物(Ia)および(Ib)の好適な塩としては化合物(I)で例示したものが挙げられる。

化合物(I)の好適な塩としては化合物(I)で例示した酸付加塩が挙げられる。

この反応は通常、慣用の酸の存在下で行われる。好適な酸としては、有機酸（例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、等）および無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、等）が挙げられる。

反応は通常、水、塩化メチレン、 $N,N$ -ジメチルホルムアミド、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、等）等の溶媒、それらの混合物、または反応に悪影響を及ぼさないその他の溶媒中で行われる。液体酸を溶媒として使用することもできる。反応温度は特に限定されず、反応は通常、冷却ないし加熱下に行われる。

#### 製造法 2

化合物(Ic)は、化合物(Ib)またはその塩と化合物(I)を反応させることにより製造することができ

る。

化合物(Ib)の好適な塩としては化合物(I)で例示したような酸付加塩が挙げられる。

この反応は通常、アルコール(例えば、メタノール、エタノール、等)、ベンゼン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、アセトン、ジエチルエーテルのような溶媒またはその他反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

使用する化合物(I)が液体の場合には、それを溶媒として使用することもできる。

反応温度は特に限定されず、反応は通常、冷却ないし加熱下に行われる。

#### 製造法3

化合物(Id)またはその塩は、化合物(Ic)と化合物(I)またはその塩を反応させることにより製造することができる。

化合物(Id)および(I)の好適な塩としては化合物(I)で例示したようなものが挙げられる。

この反応は通常、アルコール(例えば、メタノール、エタノール、等)、ジメチルスルホキシド、

ベンゼン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルのような溶媒またはその他反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

使用する化合物(I)またはその塩が液体である場合には、それは溶媒として使用することもできる。

反応温度は特に限定されず、反応は通常、室温または加温下ないし加熱下に行われる。

#### 製造法4

化合物(Ie)またはその塩は、化合物(Ic)またはその塩とアジド化合物を反応させることにより製造することができる。

化合物(Ie)および(Ie)の好適な塩としては、化合物(I)で例示したような酸付加塩が挙げられる。

アジド化合物の好適な例としては、アジ化物の無機塩基塩(例えば、アジ化ナトリウム、アジ化カリウム、アジ化リチウム、アジ化カルシウム、アジ化バリウム、等)、アジ化水素、アジ化水素酸、アジ化アンモニウム、等が挙げられる。

この反応は通常、アルコール(例えば、メタノ

ール、エタノール、等)、ベンゼン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルのような溶媒またはその他反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、反応は通常、加温もしくは加熱下に行われる。

#### 製造法5

化合物(Ig)またはその塩は、化合物(I)またはその塩をホルミル化反応に付すことにより製造することができる。

化合物(Ig)の好適な塩としては、化合物(I)で例示したような酸付加塩が挙げられる。

このホルミル化は常法、例えば、化合物(I)またはその塩とビルスマイヤー試薬(N,N-ジメチルホルムアミドと塩化ホスホリル、等との反応により調製)を反応させ(第1段階)、次いで生じた化合物を加水分解する(第2段階)ことにより行うことができる。

#### (I)第1段階:

この反応は通常、アルコール(例えば、メタノ

ール、エタノール、等)、ベンゼン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルのような溶媒または反応に悪影響を及ぼさない他の溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、反応は通常、加温または加熱下に行われる。

#### (II)第2段階(加水分解):

加水分解は常法により行うことができる。

#### 製造法6

化合物(Ih)またはその塩は、化合物(I)またはその塩をニトロソ化反応に付すことにより製造することができる。

化合物(Ih)の好適な塩としては、化合物(I)で例示したような酸付加塩が挙げられる。

この反応で用いられる好適なニトロソ化剤としては、低級アルキル亞硝酸塩(例えば、亞硝酸乙チル、亞硝酸アミル、亞硝酸イソアミル等)等が挙げられる。

反応は通常、アルコール(例えば、メタノール、エタノール等)、ベンゼン、N,N-ジメチルホル

ムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルのような溶媒または反応に悪影響を及ぼさないその他の溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、反応は通常、加温もしくは加熱下に行われる。

#### 製造法 7

化合物(Ii)またはその塩は、化合物(Ih)またはその塩を還元反応に付すことにより製造することができる。

化合物(Ii)の好適な塩としては、化合物(I)で例示したような酸付加塩が挙げられる。

この反応に適用し得る還元方法としては、例えば、金属(例えば、亜鉛、亜鉛アマルガム等)またはクロム化合物(例えば、塩化第一クロム、酢酸第一クロム等)と有機または無機酸(例えば、酢酸、プロピオン酸、塩酸等)との組合せを利用した還元および慣用の金属触媒(例えば、パラジウム炭素等)の存在下で行う慣用の接触還元が挙げられる。

反応は通常、水、アルコール(例えば、メタノ

ール、エタノール等)、ベンゼン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルのような溶媒または反応に悪影響を及ぼさないその他の溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、反応は通常、冷却ないし加熱下に行われる。

#### 製造法 8

化合物(Ij)またはその塩は、化合物(Ii)またはその塩と化合物(I)とを反応させることにより製造することができる。

化合物(Ij)の好適な塩としては、化合物(I)で例示したような酸付加塩が挙げられる。

反応は通常、アルコール(例えば、メタノール、エタノール等)、ベンゼン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルのような溶媒または反応に悪影響を及ぼさないその他の溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、反応は通常、冷却ないし加熱下に行われる。

#### 製造法 9

化合物(Ik)またはその塩は、化合物(Ij)またはその塩と化合物(I)またはその塩とを反応させることにより製造することができる。

化合物(Ik)および(I)の好適な塩としては、化合物(I)で例示したような酸付加塩が挙げられる。

反応は通常、水、アルコール(例えば、メタノール、エタノール等)、ベンゼン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルのような溶媒または反応に悪影響を及ぼさないその他の溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、反応は通常、冷却ないし加熱下に行われる。

#### 製造法 10

化合物(Im)またはその塩は、化合物(Il)またはその塩と化合物(I)またはその塩とを反応させることにより製造することができる。

化合物(Il)、(Im)および(I)の好適な塩としては、化合物(I)で例示したような酸付加塩が挙げられる。

反応は通常、塩基の存在下に行われる。

適切な塩基としては、アルカリ金属水素化物(

例えば、水素化ナトリウム等)、アルカリ金属水酸化物(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等)、アルカリ土類金属水酸化物(例えば、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム等)、アルカリ金属炭酸塩(例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)、アルカリ土類金属炭酸塩(例えば、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム等)、アルカリ金属炭酸水素塩(例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等)、アルカリ金属酢酸塩(例えば、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等)、アルカリ土類金属磷酸塩(例えば、リン酸マグネシウム、リン酸カルシウム等)、アルカリ金属リン酸水素塩(例えば、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム等)等のような無機塩基およびトリアルキルアミン(例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン等)、ビコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等のような有機塩基が挙げられる。

反応は通常、アルコール(例えば、メタノール、エタノール等)、ベンゼン、N,N-ジメチルホル

ムアミド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルのような溶媒または反応に悪影響を及ぼさないその他の溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、反応は通常、冷却ないし加熱下に行われる。

#### 製造法 11

化合物(Io)またはその塩は、化合物(In)またはその塩を酸化反応に付すことにより製造することができる。

化合物(In)および(Io)の好適な塩としては、化合物(I)で例示したような酸付加塩が挙げられる。

この酸化反応は常法、例えば、マークロロ過安息香酸、過安息香酸、過酢酸、オゾン、過酸化水素、過ヨウ素酸等のような酸化剤を用いる方法で行うことができる。

反応は通常、ベンゼン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、クロロホルム、ジエチルエーテルのような溶媒または反応に悪影響を及ぼさないその他の溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、反応は通常、冷却

下もしくは室温で行われる。

#### 製造法 12

化合物(Iq)またはその塩は、化合物(Ip)またはその塩と化合物(I)とを反応させ（第1段階）、次いで得られた化合物を加水分解する（第2段階）ことにより製造することができます。

化合物(Ip)および(Iq)の好適な塩としては、化合物(I)で例示したような酸付加塩が挙げられる。

#### (II) 第1段階：

この反応は通常、酸の存在下に行われる。適切な酸としては、有機酸（例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸等）および無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸等）が挙げられる。

この反応は通常、アルコール（例えば、メタノール、エタノール等）、ベンゼン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルのような溶媒または反応に悪影響を及ぼさないその他の溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、反応は通常、加温

もしくは加熱下に行われる。

#### (II) 第2段階（加水分解）：

加水分解は常法により行うことができる。

#### 製造法 13

化合物(Ig)またはその塩は、化合物(Ir)またはその塩をカルボキシ保護基の脱離反応に付すことにより製造することができる。

化合物(Ig)の好適な塩としては、化合物(I)で例示したようなものが挙げられる。

化合物(Ir)の好適な塩としては、化合物(I)で例示したような酸付加塩が挙げられる。

この反応は、加水分解、還元等のような常法により行うことができる。

加水分解は塩基または酸の存在下に行うことが好ましい。適切な塩基としては、アルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウム等）、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム、カルシウム等）、その水酸化物または炭酸塩もしくは炭酸水素塩、トリアルキルアミン（例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン等）等のような無機塩基および

有機塩基が挙げられる。適切な酸としては、有機酸（例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸等）および無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸等）が挙げられる。

還元は、化学的還元および接触還元を含む常法により行われる。

反応は通常、水、塩化メチレン、アルコール（例えば、メタノール、エタノール等）のような溶媒、その混合物、または反応に悪影響を及ぼさないその他の溶媒中で行われる。液体塩基または酸も溶媒として使用することができる。反応温度は特に限定されず、反応は通常、冷却ないし加熱下に行われる。

#### 製造法 14

化合物(It)またはその塩は、化合物(Ig)またはそのカルボキシ基における反応性誘導体またはその塩と化合物(I)またはそのアミノ基における反応性誘導体またはその塩とを反応させることにより製造することができます。

化合物(Ig)および(It)の好適な塩としては、化

合物(I)で例示したようなものが挙げられる。

化合物(Iw)の好適な塩としては、化合物(I)で例示したような酸付加塩が挙げられる。

化合物(Ia)のカルボキシ基における好適な反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物、酸無水物、活性アミド、活性化エステル等が挙げられる。

この反応は通常、水、アルコール(例えば、メタノール、エタノール等)、ベンゼン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルのような溶媒または反応に悪影響を及ぼさないその他の溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、反応は通常、冷却ないし加温下に行われる。

#### 製造法 15

化合物(Iv)またはその塩は、化合物(Iu)またはその塩を還元反応に付すことにより行うことができる。

化合物(Iu)および(Iv)の好適な塩としては、化合物(I)で例示したものが挙げられる。

適切な還元剤としては、水素化アルミニウムリ

チウム等が挙げられる。

この反応は通常、アルコール(例えば、メタノール、エタノール等)、ベンゼン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルのような溶媒または反応に悪影響を及ぼさないその他の溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、反応は通常、冷却ないし室温で行われる。

#### 製造法 16

化合物(Ix)またはその塩は、化合物(Iw)またはその塩と化合物(Iw)またはそのカルボキシ基における反応性誘導体またはその塩とを反応させることにより製造することができる。

化合物(Iw)の好適な塩としては、化合物(I)で例示したものが挙げられる。

化合物(Iw)の好適な塩としては、アルカリ金属塩(例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等)等が挙げられる。

化合物(Ix)の好適な塩としては、化合物(I)で例示したような酸付加塩が挙げられる。

化合物(Iw)のカルボキシ基における好適な反応性誘導体としては、化合物(Ia)で例示したものが挙げられる。

この反応は通常、ベンゼン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ピリジン、ジエチルエーテルのような溶媒または反応に悪影響を及ぼさないその他の溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、反応は通常、冷却ないし加温下に行われる。

#### 製造法 17

化合物(I)またはその塩は、化合物(III)またはその塩と化合物(IV)またはその塩とを反応させることにより製造することができる。

化合物(IV)の好適な塩としては、化合物(I)で例示したものが挙げられる。

化合物(III)の好適な塩としては、化合物(I)で例示したような酸付加塩が挙げられる。

この反応は通常、アルコール(例えば、メタノール、エタノール等)、ベンゼン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン

シ、ジエチルエーテルのような溶媒または反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

反応は、アルカリ金属水酸化物(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等)、アルカリ金属炭酸塩(例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)、アルカリ金属炭酸水素塩(例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等)、トリ(低級)アルキルアミン(例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン等)、ピリジンまたはその誘導体(例えば、ピコリン、ルチジン、4-ジメチルアミノピリジン等)等のような無機または有機塩基の存在下に行うことが好ましい。

反応温度は特に限定されず、反応は冷却下、室温または加温もしくは加熱下に行うことができる。

出発化合物(IIa)の製造法を下記に詳しく述べる。

#### 製造法 A

化合物(IIa)またはその塩は、化合物(IIIa)またはその塩と化合物(IV)とを反応させることにより製造することができる。

化合物(Ia)および(XIIIa)の好適な塩としては、化合物(I)で例示したような酸付加塩が挙げられる。この反応は、前記の製造法17と同様の方法で行うことができる。

この発明の目的化合物(I)およびその塩は新規なものであり、強い潰瘍抑制作用を示す。

目的化合物(I)の有用性を説明するため、目的化合物(I)の薬理データのいくつかを下記に示す。

#### (A) エタノール潰瘍抑制

##### 試験方法：

7週令、体重約200gの雄性スプラーグ・ドーリー(Sprague-Dawley)系ラットを1群5匹とし、24時間絶食後、エタノール潰瘍試験に用いた。

試験化合物は0.1%メチルセルロース水溶液に懸濁し、この懸濁液(5ml/kg)を各ラットに経口投与した。

対照群には浴媒、即ち、0.1%メチルセルロース水溶液(5ml/kg)のみを同様にして与えた。

無水エタノール(5ml/kg)を試験化合物投与30分後に経口投与し、1時間後、ラットを殺して胃を取り出した。各ラットの潰瘍面積を測定した。試験化合物投与群の平均面積(mm)を対照群のそれと比較した。

##### 結果：

試験化合物：7-クロロー-3-シアノメチル-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン

試験化合物のED<sub>50</sub>値：0.97mg/kg

#### (B) ストレス潰瘍抑制

##### 試験方法：

体重約200gのスプラーグ・ドーリー(Sprague-Dawley)系ラットを1群5匹として使用した。各ラットを小さなケージに固定し、呼吸が可能である程度に水浴に浸けた。水浴の温度は22°Cに保った。試験化合物は固定直前に経口投与した。7時間後、ラットを殺し、胃を取り出した。胃は2%ホルマリンで処理した。各ラットの潰瘍面積

を測定した。試験化合物投与群の平均面積(mm)を対照動物のそれと比較した。

##### 結果：

試験化合物：7-クロロー-3-シアノメチル-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン

試験化合物のED<sub>50</sub>値：1.8mg/kg

上記試験結果から明らかのように、この発明の目的化合物(I)は抗潰瘍剤として有用である。

この発明の目的化合物(I)またはその塩を治療の目的で投与するにあたっては、上記化合物を有効成分とし、これに医薬上許容される担体、例えば経口または非経口に適した有機もしくは無機、固体もしくは液体の賦形薬を加えた製剤の形で使用できる。医薬製剤はカプセル、錠剤、糖衣錠、溶液、懸濁液、エマルジョン等にすればよい。所望に応じて上記製剤中に助剤、安定化剤、潤滑剤または乳化剤、緩衝液およびその他の通常使用される添加剤が含まれていてもよい。

化合物の投与量は患者の年令および状態により変化するが、この発明の化合物を平均1回投与量約5mg、10mg、50mg、100mg、250mg、500mg、および1000mg投与すれば、潰瘍の治療に有効である。一般的には、1日あたり、1mg～約6000mgまたはそれ以上投与してもよい。

以下製造例および実施例を示し、この発明を説明する。

#### 製造例 1

5-クロロ-1-アミノイソキノリン(2.8g)とクロロアセトン(5.4g)および無水エタノール(35ml)との混合物を60°Cで16時間加熱し、吸引沪過した。沪液を真空中で蒸発濃縮し、残留固体をエクノールで洗い、7-クロロー-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(2.8g)を得た。

融点：188-191°C

IR(スジョール)：1470, 1390, 800cm<sup>-1</sup>

NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ)：2.47(3H, s), 7.22-7.84(5H, m), 8.40-8.53(1H, m)

製造例 2

製造例 1 の方法に準じて、下記の化合物を得た。

(1) 7-ベンジルオキシ-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン

融点：89-90°C

IR(ヌジョール)：1602, 1550, 1510, 1482,

1260 cm<sup>-1</sup>

NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ)：2.50(3H, s), 5.17(2H, s),

6.93(1H, d, J=8Hz), 7.10-7.80(9H, m),

8.14(1H, d, J=8Hz)

(2) 8-クロロ-2-メチルイミダゾ[2,1-a]

イソキノリン

融点：131-133°C

IR(ヌジョール)：1625, 1510 cm<sup>-1</sup>

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ)：2.38(3H, s), 7.12(1H, d,

J=7.5Hz), 7.58(1H, dd, J=9.5Hz, 2Hz),

7.68(1H, s), 7.92(1H, d, J=2Hz), 8.28

(1H, d, J=7.5Hz), 8.37(1H, d, J=9.5Hz)

実施例 1

37%水性ホルムアルデヒド(0.42g)およ

び50%水性ジメチルアミン(0.46g)との酢酸(3.2mL)中溶液に7-クロロ-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(1g)を加え、混合物を50°Cで3.5時間加温搅拌した。この溶液を氷水に注ぎ入れ、水酸化ナトリウム水溶液で中和した。生じた沈殿物を沪取し、水洗し、トルエンとn-ヘキサンとの混合物で再結晶させて、7-クロロ-3-ジメチルアミノメチル-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(0.9g)を得た。

融点：157-160°C

IR(ヌジョール)：1520, 1480, 1400, 1380,

1370, 1020, 780 cm<sup>-1</sup>

NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ)：2.20(6H, s), 2.47(3H, s),

3.63(2H, s), 7.24-8.60(5H, m)

元素分析：C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>C<sub>2</sub>N<sub>3</sub>

計算値：C 65.81, H 5.89, N 15.35,

C<sub>2</sub> 12.95

実測値：C 65.86, H 5.80, N 15.16,

C<sub>2</sub> 12.59

実施例 2

実施例 1 と同様にして下記の化合物を得た。

(1) 3-ジメチルアミノメチル-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン

融点：97-99°C

IR(ヌジョール)：1710, 1450, 1390, 1380,

1370 cm<sup>-1</sup>

NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ)：2.24(6H, s), 2.48(3H, s),

3.65(2H, s), 7.00(1H, d, J=8Hz), 7.47-

7.77(3H, m), 8.06(1H, d, J=8Hz), 8.64-

8.73(1H, m)

元素分析：C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>

計算値：C 75.28, H 7.16, N 17.56

実測値：C 74.97, H 7.11, N 17.35

(2) 7-ベンジルオキシ-3-ジメチルアミノメチル-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン

融点：135-137°C

IR(ヌジョール)：1600, 1560, 1510, 1480,

1263 cm<sup>-1</sup>

NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ)：2.23(6H, s), 2.50(3H, s),

3.67(2H, s), 5.28(2H, s), 6.97-7.70

(8H, m), 8.00-8.40(2H, m)

(3) 8-クロロ-3-ジメチルアミノメチル-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン

融点：117-120°C

IR(ヌジョール)：1635, 1515 cm<sup>-1</sup>

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ)：2.18(6H, s), 2.38(3H,

s), 3.70(2H, s), 7.17(1H, d, J=7.5Hz),

7.60(1H, dd, J=9Hz, 2Hz), 7.95(1H, d,

J=2Hz), 8.22(1H, d, J=7.5Hz),

8.38(1H, d, J=9Hz)

実施例 3

37%水性ホルムアルデヒド(1.5g)、1-(2-ヒドロキシエチル)ビペラジン(2.35g)、水(2mL)および酢酸(12mL)の溶液に2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(3g)を加え、この溶液を50°Cで3時間加温搅拌した。この溶液を氷水に注ぎ入れ、水酸化ナトリウムで中和した。

生じた沈殿を戻取し、水洗し、シリカゲル(60 g)クロマトグラフィにかけ、クロロホルムとメタノール(10:1)の混液で溶出した。溶出液を真空中で蒸発濃縮し、残留固体を酢酸エチルとニアヘキサンとの混合物で再結晶させて、3-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ビペラジニルメチル]-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(2.2 g)を得た。

融点：115—117°C

IR(ヌジョール)：3200, 2800, 1515, 1410, 1340, 1160, 1080, 1010 cm<sup>-1</sup>

NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ)：2.33—2.60(13H, m), 3.63(2H, s), 3.70(2H, s), 7.00(1H, d, J=8Hz), 7.33—7.78(3H, m), 8.03(1H, d, J=8Hz), 8.50—8.70(1H, m)

元素分析：C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O

計算値：C 70.34, H 7.46, N 17.27

実測値：C 70.77, H 7.54, N 17.18

#### 実施例 4

7-クロロ-3-ジメチルアミノメチル-2-

メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(3.4 g)のテトラヒドロフラン(30 mL)中溶液を氷冷搅拌下に硫酸ジメチル(3.5 mL)のテトラヒドロフラン(20 mL)溶液に滴下した。同じ条件で2時間搅拌した後、生じた沈殿を戻取し、テトラヒドロフラン次いでエタノールで洗い、7-クロロ-2-メチル-3-トリメチルアンモニオメチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン・メチルスルファート(4.4 g)を得た。

融点：220—223°C(分解)

IR(ヌジョール)：1390, 1360, 1230, 1050, 750 cm<sup>-1</sup>

#### 実施例 5

3-ジメチルアミノメチル-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(7.7 g)のテトラヒドロフラン(20 mL)溶液を硫酸ジメチル(15 mL)のテトラヒドロフラン(40 mL)溶液に氷冷搅拌下に滴下し、混合液を同条件で2時間搅拌した。反応混合液にジエチルエーテル(60 mL)を加え、氷冷下で1時間搅拌した。生じた沈殿を戻

取し、ジエチルエーテルで洗い、エタノールで再結晶させて、2-メチル-3-トリメチルアンモニオメチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン・メチルスルファート(10 g)を得た。

融点：146—149°C

IR(ヌジョール)：1630, 1550, 1510, 1240, 1220, 1010, 750 cm<sup>-1</sup>

#### 実施例 6

ヨウ化メチル(1.7 g)を8-クロロ-3-ジメチルアミノメチル-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(2.8 g)のエタノール(34 mL)溶液に室温で滴下し、混合物を14時間搅拌した。生じた沈殿を戻取し、エタノールで洗い、デシケーターで乾燥して、8-クロロ-2-メチル-3-トリメチルアンモニオメチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン・ヨージド(3.58 g)を得た。

融点：169—170°C(分解)

IR(ヌジョール)：1630 cm<sup>-1</sup>

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ)：2.57(3H, s), 3.15(9H, s),

5.03(2H, s), 7.40(1H, d, J=7.5Hz), 7.70(1H, dd, J=9Hz, 2Hz), 8.05(1H, d, J=2Hz), 8.48(1H, d, J=9Hz), 8.67(1H, d, J=7.5Hz)

#### 実施例 7

実施例 6と同様にして、下記の化合物を得た。

7-ベンジルオキシー-2-メチル-3-トリメチルアンモニオメチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン・ヨージド

融点：193—195°C(分解)

IR(ヌジョール)：1600, 1560, 1510, 1270 cm<sup>-1</sup>

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ)：2.57(3H, s), 3.20(9H, s), 5.1(2H, s), 5.33(2H, s), 7.13—7.77(8H, m), 8.06(1H, d, J=8Hz), 8.63(1H, d, J=8Hz)

#### 実施例 8

7-クロロ-2-メチル-3-トリメチルアンモニオメチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン・メチルスルファート(2 g)とシアノ化ナトリウム(0.32 g)とのジメチルスルホキシド(10 mL)中混合物を100°Cで3時間加热搅拌し、室温に冷却した。混合物を水に注ぎ入れ、クロロホ

ルムで抽出した。抽出液を塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で蒸発濃縮した。残渣をシリカゲル(20g)のクロマトグラフィにかけ、クロロホルム-メタノール(10:1)混合液で溶出した。

溶出液を真空中で蒸発濃縮し、残留固体をエタノールで再結晶させて、7-クロロ-3-シアノメチル-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(0.5g)を得た。

融点：199-203°C

IR(ヌジョール)：2250, 1510, 1480, 1410, 1370cm<sup>-1</sup>

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ)：2.45(3H, s), 4.51(2H, s), 7.37-7.85(3H, m), 8.32-8.49(2H, m)

元素分析：C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>

計算値：C 75.99, H 5.01, N 18.99

実測値：C 76.17, H 5.06, N 19.07

#### 実施例 9

実施例8と同様にして、下記の化合物を得た。

3-シアノメチル-2-メチルイミダゾ[2,1-

1510cm<sup>-1</sup>

NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ)：2.53(3H, s), 5.36(2H, s), 6.60-7.20(3H, m), 7.23-7.80(5H, m), 8.50-8.80(1H, m)

元素分析：C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>

計算値：C 73.26, H 5.38, N 21.36

実測値：C 72.77, H 5.37, N 21.00

#### 実施例 11

2-メチル-3-トリメチルアンモニオメチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン・メチルスルファート(3g)と2-メチルイミダゾール(1.6g)とのエタノール(50mL)中混合物を搅拌下で4時間還流し、真空中で蒸発濃縮した。残渣に水を加え、生じた沈殿を戻取し、酢酸エチルで再結晶させて、2-メチル-3-(2-メチル-1-イミダゾリルメチル)イミダゾ[2,1-a]イソキノリン(0.85g)を得た。

融点：182-184°C

IR(ヌジョール)：3350, 3100, 1450, 1380,

1280cm<sup>-1</sup>

#### -a]イソキノリン

融点：167-170°C

IR(ヌジョール)：2250, 1390, 790, 710cm<sup>-1</sup>  
NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ)：2.43(3H, s), 3.93(2H, s), 7.03-7.80(5H, m), 8.52-8.77(1H, m)

元素分析：C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>

計算値：C 75.99, H 5.01, N 18.99

実測値：C 76.17, H 5.06, N 19.07

#### 実施例 10

2-メチル-3-トリメチルアンモニオメチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン・メチルスルファート(4.5g)とイミダゾール(2.02g)とのエタノール(45mL)中混合物を搅拌下で7時間還流し、真空中で蒸発濃縮した。残渣に水を加え、生じた沈殿を戻取し、酢酸エチルとn-ヘキサンとの混合液で再結晶させて、3-(1-イミダゾリルメチル)-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(2.3g)を得た。

融点：189-191°C

IR(ヌジョール)：1640, 1610, 1570, 1550,

NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ)：2.43(3H, s), 2.50(3H, s), 5.20(2H, s), 6.58-7.83(7H, m)

8.59-8.82(1H, m)

元素分析：C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub> + 1/2H<sub>2</sub>O

計算値：C 71.56, H 6.00, N 19.64,

H<sub>2</sub>O 3.15

実測値：C 71.43, H 5.91, N 19.37,

H<sub>2</sub>O 3.30

#### 実施例 12

60%水素化ナトリウム(0.235g)のプロパルギルアルコール(9.36mL)中溶液に7-クロロ-2-メチル-3-トリメチルアンモニオメチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン・ヨージド(2.08g)を加え、混合物を100°Cで2時間加熱搅拌した。冷却後、混合物を真空中で蒸発濃縮し、残渣をクロロホルムで溶解させた。溶液を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で蒸発濃縮した。残渣をシリカゲル(20g)カラムクロマトグラフィにかけクロロホルム-メタノール(100:1)混合液で溶出して精製し、7

—クロロ—2—メチル—3—プロパルギルオキシメチルイミダゾ[2,1—a]イソキノリンを得た。この化合物を塩化水素のエタノール溶液で処理して、7—クロロ—2—メチル—3—プロパルギルオキシメチルイミダゾ[2,1—a]イソキノリンの塩酸塩(1g)を得た。

融点：210—216℃(分解)

IR(ヌジョール)：3200, 2360, 1645, 1580cm<sup>-1</sup>

NMR(CF<sub>3</sub>COOH, δ)：2.70(1H, t, J=2Hz), 2.80(3H, s), 4.47(2H, d, J=2Hz), 5.30(2H, s), 7.73—8.73(5H, m)

### 実施例13

実施例8および10～12と同様にして、下記の化合物を得た。

(1) 7—ベンジルオキシ—3—シアノメチル—2—メチルイミダゾ[2,1—a]イソキノリン

融点：189—191℃

IR(ヌジョール)：2250, 1600, 1570, 1550, 1260, 1010cm<sup>-1</sup>

NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ)：2.43(3H, s), 3.83(2H, s),

5.15(2H, s), 7.00(1H, d, J=8Hz), 7.20—7.77(8H, m), 8.17(1H, d, J=8Hz)

(2) 8—クロロ—3—シアノメチル—2—メチルイミダゾ[2,1—a]イソキノリン

融点：252—253℃(分解)

IR(ヌジョール)：2250, 1630cm<sup>-1</sup>

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ)：2.42(3H, s), 4.47(2H, s), 7.33(1H, d, J=7Hz), 7.67(1H, dd, J=9Hz, 2Hz), 8.03(1H, d, J=2Hz), 8.27(1H, d, J=7Hz), 8.42(1H, d, J=9Hz)

(3) 7—クロロ—3—メトキシメチル—2—メチルイミダゾ[2,1—a]イソキノリン

融点：148—149℃

NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ)：2.53(3H, s), 3.33(3H, s), 4.75(2H, s), 7.25—7.73(3H, s), 8.02(1H, d, J=7.5Hz), 8.57(1H, dd, J=7.5Hz, 2.5Hz)

(4) 3—アリルオキシメチル—7—クロロ—2—メチルイミダゾ[2,1—a]イソキノリンの塩酸塩

融点：173—175℃(分解)

IR(ヌジョール)：2360, 1650, 1585, 1522cm<sup>-1</sup>

NMR(D<sub>2</sub>O, δ)：2.64(3H, s), 4.28(2H, d, J=6Hz), 4.90(2H, s), 5.36(1H, m), 5.60(1H, m), 5.73—6.5(1H, m), 7.30(1H, d, J=8Hz), 7.15—7.70(3H, m), 8.0(1H, d, J=8Hz)

(5) 7—クロロ—2—メチル—3—メチルチオメチルイミダゾ[2,1—a]イソキノリン

融点：146—148℃

IR(ヌジョール)：1560, 1500, 1360cm<sup>-1</sup>

NMR(CF<sub>3</sub>COOH, δ)：2.19(3H, s), 2.69(3H, s), 4.22(2H, s), 7.87—8.72(5H, m)

(6) 3—(2—アミノエチル)チオメチル—7—クロロ—2—メチルイミダゾ[2,1—a]イソキノリン

融点：94℃

IR(ヌジョール)：3310, 1615, 1595, 1570, 1510cm<sup>-1</sup>

NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ)：1.83(2H, s), 2.47(3H, s), 2.20—2.97(4H, m), 3.98(2H, s), 7.20—7.70

(3H, m), 7.93(1H, d, J=8Hz), 8.50(1H, dd, J=2Hz, 7Hz)

### 実施例14

エタノール(50ml)を7—クロロ—2—メチル—3—トリメチルアンモニオメチルイミダゾ[2,1—a]イソキノリン・メチルスルファート(2.3g)とイミダゾール(0.95g)とのジメチルスルホキシド(20ml)中混合物に加え、100℃で5時間加熱攪拌した。エタノールを留去した後、残渣を水に注ぎ入れた。生じた沈殿を汎取、乾燥し、酢酸エチルで再結晶させた。得られた結晶をシリカゲル(16g)クロマトグラフィにかけ、クロロホルム—メタノール(10:1)混合液で溶出した。溶出液を真空中で蒸発濃縮し、残渣を酢酸エチルで再結晶させて、7—クロロ—3—(1—イミダゾリルメチル)—2—メチルイミダゾ[2,1—a]イソキノリン(0.7g)を得た。

融点：229—230℃

IR(ヌジョール)：1390, 1370, 1220, 1080, 790cm<sup>-1</sup>

NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.58(3H, s), 5.42(2H, s), 6.84-7.70(7H, m), 8.48-8.63(1H, m).

元素分析: C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

計算値: C 64.76, H 4.41, N 18.88

実測値: C 64.95, H 4.58, N 19.02

母液を真空中で蒸発濃縮し、残留固体をジエチルエーテルで再結晶させて、7-クロロ-3-エトキシメチル-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(0.2g)を得た。

融点: 94-96°C

IR(ヌジョール): 1380, 1360, 1180, 780 cm<sup>-1</sup>

NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.21(3H, t, J=7Hz), 2.50(3H, s), 3.53(2H, q, J=7Hz), 4.77(2H, s), 7.23-8.61(5H, m)

元素分析: C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>C<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O

計算値: C 65.57, H 5.50, N 10.20, C 12.91

実測値: C 65.66, H 5.42, N 10.37, C 13.21

#### 実施例 15

7-クロロ-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(4g)のN,N-ジメチルホルムアミド(40mL)中溶液を水冷下にN,N-ジメチルホルムアミド(5.7mL)と塩化ホスホリル(1.86mL)との混液に滴下した。85-90°Cで6時間攪拌した後、混合液を冰水に注ぎ入れ、水酸化ナトリウムで塩基性にして、80°Cで20分間加熱し、冷却した。生じた沈殿を沪取し、水洗し、メタノールで再結晶させて、7-クロロ-3-ホルミル-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(0.356g)を得た。

融点: 213-214°C

IR(ヌジョール): 1655 cm<sup>-1</sup>

NMR(CF<sub>3</sub>COOH, δ): 3.13(3H, s), 8.10-8.87(4H, m), 9.72(1H, d, J=7.5Hz), 10.45(1H, s)

#### 実施例 17

亜硝酸イソアミル(140g)を7-クロロ-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(17.1g)のジオキサン(170mL)中懸濁液に50°Cで加え、混合物を15分間還流した。冷却

#### 特開昭61-10584(23)

3-シアノメチル-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(2.8g)と塩化アンモニウム(0.74g)とアジ化ナトリウム(0.9g)とのN,N-ジメチルホルムアミド(28mL)中混合物を120-125°Cで18時間加熱攪拌した。この溶液を水に注ぎ入れ、濃塩酸で酸性にし、次いで炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。生じた沈殿を沪取し、クロロホルムとメタノールの混合液で再結晶させて、2-メチル-3-[[(1H-テトラゾール-5-イル)メチル]イミダゾ[2,1-a]イソキノリン(2.9g)を得た。

融点: 256-257°C

IR(ヌジョール): 3450, 2500(broad), 1660, 1540 cm<sup>-1</sup>

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 2.12(3H, s), 4.74(2H, s), 6.70(3H, br s), 7.18-8.55(6H, m)

元素分析: C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>6</sub>·H<sub>2</sub>O

計算値: C 59.56, H 4.99, N 29.77

実測値: C 59.31, H 5.03, N 29.33

#### 実施例 16

後、生じた沈殿を沪取し、ジオキサンおよびジエチルエーテルで順次洗い、デシケーターで乾燥して、7-クロロ-2-メチル-3-ニトロソイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(7.7g)を得た。

融点: >190°C(分解)

IR(ヌジョール): 1620, 1585, 1350, 1250, 1200 cm<sup>-1</sup>

#### 実施例 18

亞鉛末(10.2g)を7-クロロ-2-メチル-3-ニトロソイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(7.7g)と酢酸(100mL)との水(77mL)中混合液に7時間かけて滴下し、混合液を吸引沪過した。沪液を真空中で蒸発濃縮し、残渣に炭酸水素ナトリウム水を加えた後クロロホルムで抽出した。抽出液を水洗し、真空中で蒸発濃縮した。残留固体を酢酸エチルで洗い、デシケーターで乾燥して、3-アミノ-7-クロロ-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(5.85g)を得た。

IR(ヌジョール): 3250, 3150, 1610, 1590,

$1500\text{ cm}^{-1}$ 

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 2.33(3H, s), 4.83(2H, broad s), 7.28(1H, d, J=8Hz), 7.43-7.70(2H, m), 8.10(1H, d, J=8Hz), 8.30(1H, dd, J=4Hz, 7Hz)

実施例 19

N-シアノホルムイミド酸エチル(3.2g)を3-アミノ-7-クロロ-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(2.3g)のエタノール(60mL)中懸濁液に加え、混合物を室温で45時間搅拌した。混合液を真空中で蒸発濃縮し、残留固体をジエチルエーテルならびに酢酸エチルで順次洗って、N-シアノ-N'-(7-クロロ-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン-3-イル)ホルムアミジン(1.0g)を得た。

融点: 203-206°C (分解)

IR(ヌジョール): 3240, 2200, 1620, 1595  $\text{cm}^{-1}$   
NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 2.33(3H, s), 7.3-8.9(6H, m)

実施例 20

イソプロピルアミン(2mL)をN-シアノ-N'

- (7-クロロ-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン-3-イル)ホルムアミジン(0.95g)の水(1.5mL)中懸濁液に加え、混合物を室温で30分間搅拌した。生じた沈殿を戻取し、水洗し、エタノールに溶解させた。この溶液に塩化水素のエタノール中飽和溶液を加え、混合液を真空中で蒸発濃縮した。残留固体をジエチルエーテルとエタノールとの混液およびイソプロパノールで順次洗い、デシケーターで乾燥して、N-イソプロピル-N'-(7-クロロ-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン-3-イル)ホルムアミジンの二塩酸塩(0.73g)を得た。

融点: 189-190°C

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1.23(3H, d, J=7Hz), 1.34(3H, d, J=7Hz), 2.5(3H, s), 4.0(1H, m), 7.5-9.1(6H, m)

実施例 21

3-(2-アミノエチル)チオメチル-7-クロロ-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(1.5g)とトリエチルアミン(0.5g)と

のエチルアルコール(35mL)中混合物に3-クロロ-1,2-ベンズイソチアゾール-1,1-ジオキシド(1.0g)を滴下した。室温で1時間搅拌した後、生じた沈殿を戻取し、エチルアルコールで数回洗って、3-[2-[(7-クロロ-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン-3-イル)メチルチオ]エチルアミノ]-1,2-ベンズイソチアゾール-1,1-ジオキシド(2.2g)を得た。

融点: 291-294°C (分解)

IR(ヌジョール): 3300, 1615, 1580  $\text{cm}^{-1}$   
NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 2.43(3H, s), 2.77(2H, t, J=7Hz), 3.63(2H, m), 4.3(2H, s), 7.27-8.50(9H, m), 9.4(1H, t, J=6Hz)

実施例 22

7-クロロ-2-メチル-3-メチルチオメチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(2g)のクロロホルム(20mL)中溶液に氷冷下で70%m-クロロ過安息香酸(1.78g)を加えた。30分間氷冷下で搅拌後、混合物を炭酸水素ナトリウ

ム水、水及び塩水で順次洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、活性炭で処理し、真空中で蒸発濃縮した。残渣をクロロホルム及びメタノール(50:1)混液を溶出液として使用するシリカゲル(25g)カラムクロマトグラフィーで精製して固体を得た。この固体をエタノールから再結晶して、7-クロロ-2-メチル-3-メチルスルフィニルメチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(1.36g)を得た。

融点: 205-207°C (分解)

IR(ヌジョール): 1595, 1560, 1500, 1365, 1055, 1025  $\text{cm}^{-1}$   
NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 2.42(3H, s), 2.58(3H, s), 4.41(1H, d, J=15Hz), 4.77(1H, d, J=15Hz), 7.27-7.83(3H, m), 8.30-8.62(2H, m)

実施例 23

7-クロロ-2-メチル-3-メチルチオメチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(2g)のクロロホルム(40mL)中溶液に氷冷下で70%n-クロロ過安息香酸(3.74g)を加え、混合

液を室温で1時間搅拌した。その混液を炭酸ナトリウム水および水で順次洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、活性炭で処理し、真空中で蒸発濃縮した。残渣をクロロホルムとメタノールとの混液で再結晶させて、7-クロロ-2-メチル-3-メチルスルホニルメチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(1.17g)を得た。

IR(ヌジョール): 1560, 1500, 1310, 1120 cm<sup>-1</sup>  
NMR(CF<sub>3</sub>COOH, δ): 2.82(3H, s), 3.47(3H, s),  
5.18(2H, s), 7.75-8.70(5H, m)

実施例24

塩化水素のエタノール中飽和溶液(80ml)中の7-クロロ-3-シアノメチル-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(6g)を5時間還流し、真空中で蒸発濃縮した。残渣に炭酸水素ナトリウム水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を塩水で洗い、マグネシウムで乾燥し、真空中で蒸発濃縮した。残留する結晶を酢酸エチルで再結晶させて、7-クロロ-3-エトキシカルボニル-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(4.75g)とメタノール(48ml)との混合物に加え、生じた混合物を1.5時間還流した。冷却後、混合物を真空中で蒸発濃縮し、残渣に1N塩酸(31.4ml)を水冷下で加えた。生じた沈殿を戻取し、水洗し、デシケーターで乾燥し、エタノールとメタノールとの混液で洗って、3-カルボキシメチル-7-クロロ-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(3.2g)を得た。

融点: 137-138°C

IR(ヌジョール): 1715, 1590, 1565, 1195 cm<sup>-1</sup>  
NMR(CF<sub>3</sub>COOH, δ): 1.42(3H, t, J=7Hz),  
2.68(3H, s), 4.32(2H, s), 4.43(2H, q,  
J=7Hz), 7.72-8.60(5H, m)

実施例25

水酸化ナトリウム(1.25g)の水(5ml)中溶液を7-クロロ-3-エトキシカルボニルメチル-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(4.75g)とメタノール(48ml)との混合物に加え、生じた混合物を1.5時間還流した。冷却後、混合物を真空中で蒸発濃縮し、残渣に1N塩酸(31.4ml)を水冷下で加えた。生じた沈殿を戻取し、水洗し、デシケーターで乾燥し、エタノールとメタノールとの混液で洗って、3-カルボキシメチル-7-クロロ-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(3.2g)を得た。

融点: 275-276°C(分解)

IR(ヌジョール): 1690, 1585, 1500 cm<sup>-1</sup>

NMR(CF<sub>3</sub>COOH, δ): 2.68(3H, s), 4.32(2H, s),  
7.70-8.57(5H, m)

実施例26

実施例25と同様にして、下記の化合物を得た。

3-カルボキシ-7-クロロ-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン  
融点: 228-230°C(分解)  
IR(ヌジョール): 2450, 1680, 1495 cm<sup>-1</sup>  
NMR(CF<sub>3</sub>COOH, δ): 2.07(3H, s), 7.77-8.63  
(4H, m), 9.47(1H, d, J=7.5Hz)

実施例27

3-カルボキシ-7-クロロ-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(2.5g)と塩化チオニル(20ml)との混合物を1時間還流し、真空中で蒸発濃縮した。残留固体をベンゼンで洗い、デシケーターで乾燥して、7-クロロ-3-クロロホルミル-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリンの塩酸塩(2.75g)を得た。

IR(ヌジョール): 1790 cm<sup>-1</sup>

実施例28

28%水酸化アンモニウム(50ml)に7-クロロ-3-クロロホルミル-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリンの塩酸塩(1.3g)を加え、混合物を氷冷下で40分間搅拌した。生じた沈殿を戻取し、水で洗い、クロロホルムとメタノールとの混液で再結晶させて、3-カルバモイル-7-クロロ-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(0.75g)を得た。

融点: 289-290°C(分解)

IR(ヌジョール): 3340, 3160, 1630, 1595 cm<sup>-1</sup>  
NMR(CF<sub>3</sub>COOH, δ): 3.00(3H, s), 7.33-7.73  
(2H, m), 7.73-7.93(4H, m), 9.20(1H, d,  
J=8Hz)

実施例29

塩化チオニル(0.56ml)を3-カルボキシメチル-7-クロロ-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(0.855g)の塩化メチレン(9ml)中懸濁液に滴下し、混合物を室温で2時間搅拌した。生じた沈殿を戻取し、塩化メチレンで洗い、28%水酸化アンモニウム(20ml)で

1時間処理した。得られた沈殿を沪取し、水洗し、エタノールで再結晶させて、3-カルバモイルメチル-7-クロロ-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(0.75g)を得た。

融点：284-286°C

IR(ヌジョール)：3350, 3100, 1665, 1610, 1510 cm<sup>-1</sup>

NMR(CF<sub>3</sub>COOH, δ)：2.73(3H, s), 4.3(2H, s), 7.73-8.57(5H, m)

#### 実施例 30

実施例 29 と同様にして、下記の化合物を得た。

2-(7-クロロ-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン-3-イル)アセトヒドロキサム酸

融点：249-254°C (分解)

IR(ヌジョール)：3200, 1645, 1410 cm<sup>-1</sup>

NMR(CF<sub>3</sub>COOH, δ)：2.73(3H, s), 4.33(2H, s), 7.7-8.7(5H, m)

#### 実施例 31

水素化アルミニウムリチウム(0.688g)を

7-クロロ-3-エトキシカルボニル-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(5.1g)のテトラヒドロフラン(100mL)中溶液に窒素雰囲気下で冰冷しながら滴下し、混合物を室温で1.5時間攪拌した。酢酸エチルを加えた後、混合物を真空中で蒸発濃縮し、残渣を熱エタノールで抽出した。抽出液を活性炭で処理し、真空中で蒸発濃縮した。残渣を90%エタノールで再結晶させて、7-クロロ-3-ヒドロキシメチル-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(1.94g)を得た。

融点：231-232°C

IR(ヌジョール)：3120, 1570, 1500 cm<sup>-1</sup>

NMR(CF<sub>3</sub>COOH, δ)：2.75(3H, s), 5.40(2H, s), 7.87-8.70(5H, m)

#### 実施例 32

無水酢酸(0.71g)を7-クロロ-3-ヒドロキシメチル-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(1.43g)のピリジン(14mL)中懸濁液に滴下し、混合物を室温で24時間攪拌

した。この混合物を真空中で蒸発濃縮し、残渣に水を加えた後クロロホルムで抽出した。抽出液を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥し、活性炭で処理し、真空中で蒸発濃縮した。残留する結晶を酢酸エチルとジイソプロピルエーテルとの混液で再結晶させて、3-アセトキシメチル-7-クロロ-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(0.6g)を得た。

融点：137-139°C

IR(ヌジョール)：1730, 1570, 1510 cm<sup>-1</sup>

NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ)：2.07(3H, s), 2.53(3H, s), 5.40(2H, s), 7.23-7.75(3H, m), 8.00(1H, d, J=7Hz), 8.50(1H, dd, J=6.5, 2.5Hz)

#### 実施例 33

1-アミノ-5-クロロイソキノリン(6.1g)と2-アセチル-2-ブロム酢酸エチル(10.75g)および炭酸水素ナトリウム(14.36g)とのエタノール(72mL)中混合物を2時間攪拌して、吸引沪過した。沪液を真空中で蒸発濃縮し、残渣をクロロホルムとメタノールとの混液に溶解

させた。溶液をシリカゲル(10g)で処理し、吸引沪過した。沪液を真空中で蒸発濃縮し、残渣をエタノールで再結晶させて、7-クロロ-3-エトキシカルボニル-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(5.83g)を得た。

融点：140-141°C

IR(ヌジョール)：1690, 1415, 1260, 1190, 1100 cm<sup>-1</sup>

NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ)：1.46(3H, t, J=7Hz), 2.73(3H, s), 4.40(2H, q, J=7Hz), 7.20-7.73(3H, m), 8.43(1H, dd, J=7Hz, 2.5Hz); 8.93(1H, d, J=7.5Hz)

#### 実施例 34

1-アミノ-5-クロロイソキノリン(1.0g)のクロロホルム(150mL)中懸濁液に3-クロロ-2,4-ベンタンジオン(11.3g)を滴下した。混合物を6時間還流し、次いで室温で一晩静置した。この混合物を炭酸水素ナトリウム水および水で順次洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で蒸発濃縮した。残渣をシリカゲル(200

8) カラムのクロマトグラフィにかけクロロホルムで溶出して精製し、固体を得た。この固体を酢酸エチルで再結晶させて、3-アセチル-7-クロロ-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(1.3g)を得た。

IR(ヌジョール): 1630, 1500  $\text{cm}^{-1}$

$\text{NMR}(\text{CF}_3\text{COOH}, \delta)$ : 2.97(3H, s), 3.15(3H, s),  
7.82-8.72(4H, m), 9.76(1H, d,  $J=7.5$  Hz)

实施例 35

実施例 33 および 34 と同様にして、下記の化合物を得た。

7-クロロ-2,3-ジメチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン

融点：167—169℃

IR(ヌジョール): 1595, 1568, 1505  $\text{cm}^{-1}$   
 NMR( $\text{CF}_3\text{COOH}$ ,  $\delta$ ): 2.67(6H, s), 7.7-8.  
 (5H, m)

出 願 人 藤沢薬品工業株式会社

代理人 弁理士 青木 高